

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 10 月 28 日 第 31 卷 第 20 期 (Volume 31 Number 20)



20 / 2023

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

ISSN 1009-3079



9 771009 307056



述评

- 837 乙肝临床治愈: 欣喜与期待

李亚萍, 刘晨瑞, 郝苗, 鲁瑞, 党双锁

基础研究

- 846 血清胃蛋白酶原PG I /PG II联合胃泌素-17预测胃溃疡继发癌变

俞巧燕, 张洪成, 金好

- 852 GEO基因芯片分析结合网络药理学及分子对接技术探析“黄连-木香-肉豆蔻”组方治疗溃疡性结肠炎的分子机制

朱文瑞, 王铁烽, 徐洪锋

临床研究

- 863 黄色肉芽肿性胆囊炎与胆囊癌的术前鉴别

傅天炜, 张成武, 方海星

临床实践

- 871 解整合素-金属蛋白酶33基因多态性与胆管癌及血清肿瘤标志物水平的相关性研究

邱雷, 危贵君

消 息

- 845 《世界华人消化杂志》参考文献要求
862 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯

封面故事

本刊编委夏时海, 武警特色医学中心消化内科兼内镜中心主任, 主任医师, 教授, 医学博士, 博士研究生导师, 博士后合作导师. 主要从事胰腺疾病研究, 现任全国肝胆病防治技术示范基地、天津市肝胆纤维化与分子诊疗重点实验室、武警部队消化病重点专科、武警部队消化系统疾病研究所和住院医师规培基地内科学主任. 现任中国医师协会胰腺学会委员, 中国医师协会内镜分会委员, 天津市胰腺病专业委员会主任委员, 天津市医师协会消化学会常委, 国家自然科学基金委评审专家等社会职务. 目前担任《世界华人消化杂志》和《中华胰腺病杂志》等杂志编委. 先后主持3项国家自然科学基金、3项省部级(包括天津市重点课题1项)和1项科技部重大攻关课题子项目等十余项科研课题, 发表论文100余篇, 其中SCI收录30余篇, 培养硕士和博士研究生50余名.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-10-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 837 Clinical cure of hepatitis B: Delight and anticipation
Li YP, Liu CR, Hao M, Lu R, Dang SS

BASIC RESEARCH

- 846 Prediction of canceration of gastric ulcer with serum pepsinogen I / II ratio and gastrin-17
Yu QY, Zhang HC, Jin H
- 852 Exploration of molecular mechanism of Huanglian-Muxiang-Roudoukou formula in treating ulcerative colitis based on gene expression omnibus chip data mining combined with network pharmacology and molecular docking
Zhu WR, Wang TF, Xu HF

CLINICAL RESEARCH

- 863 Preoperative differential diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis and gallbladder carcinoma
Fu TW, Zhang CW, Fang HX

CLINICAL PRACTICE

- 871 Association of disintegrin-metalloproteinase 33 gene polymorphisms with cholangiocarcinoma and serum tumor marker levels
Qiu L, Wei GJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 20 October 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shi-Hai Xia, Chief Physician, Professor, PhD Supervisor, Department and Endoscopy Center of Medical Center of CAPF, No. 220 Chenglin Road, Dongli District, Tianjin 300162, China.
xshhcx@sina.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xu Guo*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 28, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

GEO基因芯片分析结合网络药理学及分子对接技术探析“黄连-木香-肉豆蔻”组方治疗溃疡性结肠炎的分子机制

朱文瑞, 王铁峰, 徐洪锋

朱文瑞, 王铁峰, 徐洪锋, 绍兴市中医院中药剂科 浙江省绍兴市 312000

朱文瑞, 硕士, 主管中药师, 主要从事中药药理、临床中药学研究.

基金项目: 全国名老中医药经验专家传承工作室建设项目, No. [2022]75; 浙江省中医药科技计划项目, No. 2023ZL728和2023ZF174; 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目, No. 2019ZY09.

作者贡献分布: 此课题由朱文瑞、王铁峰、徐洪锋设计; 研究过程及文章初稿写作由朱文瑞完成; 文章修订由朱文瑞完成.

通讯作者: 朱文瑞, 硕士, 主管中药师, 312000, 浙江省绍兴市越城区人民中路641号, 绍兴市中医院中药剂科. zwrtg920@163.com

收稿日期: 2023-09-07

修回日期: 2023-10-03

接受日期: 2023-10-23

在线出版日期: 2023-10-28

Exploration of molecular mechanism of Huanglian-Muxiang-Roudoukou formula in treating ulcerative colitis based on gene expression omnibus chip data mining combined with network pharmacology and molecular docking

Wen-Rui Zhu, Tie-Feng Wang, Hong-Feng Xu

Wen-Rui Zhu, Tie-Feng Wang, Hong-Feng Xu, Department of Traditional Chinese Medicine Pharmacy, Shaoxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Supported by: National Famous Traditional Chinese Medicine Experts Inheritance Studio Project, No. [2022]75; Zhejiang Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project, No. 2023ZL728 and No. 2023ZF174; Zhejiang Pharmaceutical Association Foundation for Hospital Pharmacy, No. 2019ZY09.

Corresponding author: Wen-Rui Zhu, Master, Traditional

Chinese Pharmacist, Department of Traditional Chinese Medicine Pharmacy, Shaoxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 641 Renmin Middle Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. zwrtg920@163.com

Received: 2023-09-07

Revised: 2023-10-03

Accepted: 2023-10-23

Published online: 2023-10-28

Abstract BACKGROUND

Huanglian-Muxiang-Roudoukou (HMR) formula was recorded in the book of “Pediatric Medicine Prescription”. It can improve the clinical symptoms of ulcerative colitis (UC). Using network pharmacology and other methods to study its biological mechanism is helpful to better explore the resources of traditional Chinese medicine and promote the modern development and application of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of UC.

AIM

To explore the potential molecular mechanism of HMR in the treatment of UC based on gene expression omnibus (GEO) chip data mining, network pharmacology, and molecular docking technology.

METHODS

The GEO database was used to obtain UC gene expression data. Then, differentially expressed genes were identified using R software. The active components of Myristicaceae Semen (Roudoukou), Aucklandiae Radix (Muxiang), and Coptidis Rhizoma (Huanglian) were searched by using the traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP) database, and the corresponding targets were identified. The intersections of HMR and ulcerative colitis disease targets were obtained. The “drug-active ingredients-disease-target” network and

protein-protein interaction (PPI) network were constructed to screen out the core components and targets using Cytoscape 3.9.1 software. Gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analyses were performed for the intersection targets by Metascapes database. Molecular docking between main active components and core targets was performed using AutoDock vina software.

RESULTS

A total of 967 differential genes were identified, and there were 29 active components and 163 active targets in UC. There were 24 active components in the “drug-active ingredients-disease-target” network, including quercetin, stigmasterol, berberine, beta-sitosterol, palmitate, and so on. There were 26 proteins in the PPI network, including interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), C-C motif chemokine 2 (CCL2), tumor necrosis factor (TNF), matrix metalloproteinase 9 (MMP9), and so on. GO enrichment analysis demonstrated that the intersection targets were mainly concentrated in biological processes such as lipopolysaccharide response, in cellular components such as external side of plasma membrane, and in molecular functions such as cytokine activity. KEGG analysis demonstrated that the intersection targets mainly involved the TNF signal pathway, nuclear factor kappa-B (NF- κ B) pathway, Toll-like receptor (TLR) signal pathway, and so on. The results of molecular docking showed that the top five main active components had strong binding ability with the core targets IL-1 β , IL-6, CCL2, TNF, and MMP9.

CONCLUSION

HMR may act on the expression of IL-1 β , IL-6, CCL2, and other proteins through quercetin, stigmasterol, berberine, and other active components, regulate the TNF signaling pathway, and play a role in the treatment of UC *via* many mechanisms such as anti-inflammatory and intestinal immunity regulation.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Network pharmacology; Huanglian-Muxiang-Roudoukou; Molecular docking; Ulcerative colitis; Mechanism

Citation: Zhu WR, Wang TF, Xu HF. Exploration of molecular mechanism of Huanglian-Muxiang-Roudoukou formula in treating ulcerative colitis based on gene expression omnibus chip data mining combined with network pharmacology and molecular docking. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(20): 852-862

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/852.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i20.852>

摘要

背景

“黄连-木香-肉豆蔻”(Huanglian-Muxiang-Roudoukou, HMR)组方出自《小儿药证直诀》,能改

善溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)临床症状,采用网络药理学等方法研究其具体的生物学作用机制有助于更好地挖掘中医药资源,促进中药防治UC的现代化开发与应用。

目的

通过基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)中的基因芯片分析结合网络药理学及分子对接方法探究HMR治疗UC的潜在分子机制。

方法

采用GEO数据库获取UC芯片数据,运用R语言综合分析筛选出疾病差异表达基因,获得UC的疾病靶标数据库;利用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)分别检索HMR的活性成分及其作用靶点;取疾病差异表达基因与药物作用靶点间的交集基因,通过Cytoscape 3.9.1软件构建“中药-活性成分-疾病-靶点”网络和蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络并进行拓扑分析,以此筛选出主要活性成分及核心靶点;同时利用Metascapes数据库进行基因本体(gene ontology, GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书通路(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析;最后使用AutoDock vina软件对主要活性成分和核心靶点进行分子对接。

结果

共筛选得到UC差异表达基因967个, HMR活性成分29种,对应的靶点163个。“中药-活性成分-疾病-靶点”网络中有活性成分24个,主要活性成分涉及槲皮素、豆甾醇、小檗碱、 β -谷甾醇、巴马汀等;PPI网络中有蛋白26个,核心靶点涉及白介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、CC趋化因子配体2[chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2]、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)等;GO富集分析主要涉及脂多糖刺激变化等生物过程,质膜外侧面等细胞成分,细胞因子活性等分子功能;KEGG通路分析主要涉及TNF信号通路、核转录因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路、Toll样受体(toll-like receptor, TLR)信号通路等;运用分子对接模拟证实排名前5的主要活性成分与核心靶点之间均具有较强的结合活性。

结论

HMR可能是通过槲皮素、豆甾醇及小檗碱等多成分,作用于IL-1 β 、IL-6、CCL2等多靶点,调节TNF信号通路、NF- κ B信号通路、TLR信号通路等多条信号通路,从抗炎和调节肠道免疫等方面发挥对UC的治疗作用。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 网络药理学; 黄连-木香-肉豆蔻; 分子对接; 溃疡性结肠炎; 作用机制

核心提要: 本研究基于生物信息学与网络药理学方法研究中医经典组方“黄连-木香-肉豆蔻”治疗溃疡性结肠炎的分子机制, 结果显示该组方治疗溃疡性结肠炎的作用机制可能与抑制炎症反应和调节肠道免疫功能有关。

文献来源: 朱文瑞, 王铁峰, 徐洪峰. GEO基因芯片分析结合网络药理学及分子对接技术探析“黄连-木香-肉豆蔻”组方治疗溃疡性结肠炎的分子机制. 世界华人消化杂志 2023; 31(20): 852-862

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/852.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i20.852>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以腹痛、腹泻、脓血便等肠道症状为主要临床表现的慢性非特异性肠道炎症性疾病^[1]。目前, UC的西药治疗以5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制和生物制剂为主, 但长期应用易出现药物不良反应、药物依赖及停药后易复发等问题^[2,3], 而类似粪菌移植^[4]、干细胞移植^[5]等治疗手段多仅在临床起步阶段, 价格昂贵且疗效欠稳定。中医治疗UC有其特有的优势^[6], 从中医药宝库中挖掘安全有效的UC治疗手段迫在眉睫。“黄连-木香-肉豆蔻”(Huanglian-Muxiang-Roudoukou, HMR)组方出自经典名方豆蔻香连丸, 据记载可用于“治泄泻, 腹痛, 不拘寒热赤白。”, 其治疗症状与UC的临床表现大体相符。进一步通过数据挖掘分析姚乃礼等^[7-9]全国名老中医在治疗UC方面的用药规律, 结果发现黄连、木香、肉豆蔻是临证治疗中的高频药物。姚乃礼教授^[10]、谢晶日教授^[11]在治疗UC的经验方中, 用HMR以清肠燥湿, 涩肠止泻。综上所述, HMR是中医药治疗UC的常用药物组合, 但其治疗UC的主要成分及潜在作用机制尚不明确, 导致其在临床中的使用受到限制。中药复方成分多, 靶点复杂, 既往逐一靶点验证的研究方式太过于繁琐, 需要消耗大量的人力及物力, 无法全面性地探索药物机制。基因表达谱、网络药理学等技术的出现, 使系统全面分析探索中药治疗疾病的机制实现了可能。因此, 本文利用基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)中的芯片数据挖掘与UC发病相关的特异性表达基因, 获取健康人群和UC患者的核心差异表达基因, 再运用网络药理学和分子对接技术预测HMR治疗UC的可能作用机制, 以期为该组方的进一步研究与临床应用提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 UC差异表达基因分析: 在GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中以“ulcerative colitis”为关键词检索与UC相关的基因表达谱数据, 选取人类正常样本及UC患者样本均大于10的GEO数据芯片, 下载其对应的结果矩阵(Matrix)与平台注释文件(Platforms), 数据整理分组后导入R软件, 利用Limma包以 $|\log_2FC| > 1$ (FC表示差异倍数)、 $P < 0.05$ 为条件筛选出差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs), 并分别绘制差异基因火山图和排名前40位差异基因的热图。

1.2 方法

1.2.1 HMR中活性成分及靶点筛选: 利用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)分别以“肉豆蔻”、“黄连”及“木香”为关键词搜集HMR中各个中药的化学成分, 设定口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性指数(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为条件, 筛选出符合条件的活性成分和其所对应的靶点信息。借助UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>), 限定物种为“Homo sapiens”, 进行基因名匹配及标准化处理。

1.2.2 “中药-活性成分-疾病-靶点”网络的建立: 将筛选得到的药物靶点基因与疾病差异基因相互映射, 得到交集基因, 并查找与之相对应的有效成分, 将搜集到的中药、活性成分、疾病、靶标蛋白中的基因依次输入, 利用Cytoscape 3.9.1软件进行可视化处理, 构建“药物-活性成分-靶点”网络。

1.2.3 蛋白互作网络(protein-protein interaction, PPI)的建立: 将“1.2.2”项得到的交集基因导入STRING(<https://string-db.org/>)数据库, 物种选择人类, 设置相互作用阈值为“medium confidence(置信度 > 0.400)”, 隐藏没有相互联系的节点, 将蛋白互作关系结果通过Cytoscape 3.9.1软件中进行可视化处理, 构建PPI网络, 借助cytoCNA插件进行拓扑结构分析, 计算节点的度值(Degree)、介度中心性(betweenness centrality, BC)和紧密中心性(closeness centrality, CC)值, 并以Degree、BC和CC的中位数值作为节点重要性的量化参考^[12,13], 筛选核心靶点。

1.2.4 生物学功能富集分析: 将“1.2.2”项得到的交集基因数据导入Metascape数据库(<http://metascape.org/>), 设置 $P < 0.01$, 限定物种为“Homo sapiens”, 进行基因本体论(gene ontology, GO)富集分析和京都基因和基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析。

1.2.5 分子对接验证: 从PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)中下载核心靶点蛋白质结构, 利用PyMOL 2.2软件除去水分子, 分离原配体, 保存后导入Autodock Tools 1.5.6软件中加氢、计算总电荷、设置原子类型, 保存为“pdbqt”格式。从TCMSP数据库中下载上述筛选得到的核心成分(配体)的mol2结构, 利用Autodock Tools 1.5.6软件设置可旋转键后保存为“pdbqt”格式文件, 最后利用Autodock-vina 1.1.2软件进行分子对接, 在PyMOL下实现对接结果可视化, 绘制对接相互作用模式图。

统计学处理 采用R4.1.2软件进行数据统计分析, 采用单因素方差分析组间差异, 组间两两比较用最小显著性差异法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UC差异基因分析 从GEO数据库中选择编号为GSE87473基因表达谱数据。该芯片数据所采用的平台为GPL13158[HT_HG-U133_Plus_PM] Affymetrix HT_HG-U133+PM Array Plate, 包含了21例健康受试者和87例成人UC患者的结肠黏膜组织样本, 以 $|logFC| > 1$ 、 $P < 0.05$ 为条件共筛选出差异表达基因967个, 其中上调基因619个, 下调基因348个。筛选所得差异基因即为UC相关的基因差异基因, UC差异基因的火山图及热图见图1。

2.2 活性成分筛选及其作用靶点预测 根据限定条件, 从TCMSP数据库收集到肉豆蔻主要活性成分9个、木香主要活性成分6个、黄连主要活性成分14个, 共得到HMR的主要活性成分29个, 见表1。根据筛选所得的活性成分, 获得其所对应的靶点输入UniProt数据库, 删除重复靶点后共得到163个有效靶点基因。

2.3 “中药-活性成分-疾病-靶点”网络的建立 将药物靶点基因与疾病差异基因相互映射, 共得到28个交集基因, 并查找与之对应的有效成分, 共得到24个有效成分, 其中黄连10个、木香6个、肉豆蔻8个。运用Cytoscape软件构建“中药-活性成分-疾病-靶点”网络, 见图2。图中共有54个节点和111条边线, 运用网络拓扑结构分析得到各节点Degree值, 其值越大意味着该节点在网络中发挥越重要的作用。通过计算结果可知: Degree值排名前5位的活性成分为槲皮素(quercetin)、豆甾醇(stigmasterol)、berberine(小檗碱)、beta-sitosterol(β -谷甾醇)、palmatine(巴马汀)。

2.4 PPI网络的建立 基于STRING数据库(<https://www.string-db.org/>)分析HMR治疗UC的靶点蛋白之间的相互作用, 得到的PPI网络, 见图3。通过Cytoscape软件及内置的Cyto NCA模块进行可视化呈现及网络拓扑分析。图中节点表示靶点蛋白, 边表示蛋白之间的关联,

Degree值越大, 则对应的节点越大和颜色越浓。该PPI网络图中共涉及26个节点、224条边, 经拓扑学分析结果后, 以Degree、BC和CC的均大于其相应的中位数值为条件^[12-14], 并按照Degree值由大到小排序, 筛选出白介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、CC趋化因子配体2[chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2]、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)及基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)共11个核心靶点。

2.5 生物学功能富集分析 运用Metascape数据库将28个药物靶点基因与UC疾病差异基因的交集基因进行GO功能富集分析, 主要包括生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)、细胞组分(cellular component, CC), 筛选各项排列前5的条目所对应靶点具有的功能信息, 绘制气泡图, 见图4。由图4可知, HMR治疗UC的BP主要涉及脂多糖刺激变化过程、对神经炎症反应调节、对辐射的反应、对肽的反应、对细胞外刺激的反应等; MF主要涉及细胞因子活性、整合素结合、丝氨酸型内肽酶活性、DNA结合转录因子结合、血红素结合等; CC主要涉及质膜外侧面、膜筏、细胞外基质、RNA聚合酶II转录调控复合物、内质网管腔等。运用Metascape数据库进行KEGG功能富集分析, 筛选排列前10的条目所对应靶点具有的功能信息, 绘制气泡图, 见图5。由图5可知, HMR治疗UC靶点关联的通路主要有TNF信号通路、核转录因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路、Toll样受体(toll-like receptor, TLR)信号通路等。

2.6 分子对接验证 将“2.4”项下“中药-活性成分-疾病-靶点”网络中Degree值排名前5的活性成分, 与“2.5”项下PPI网络中Degree值排名前5的核心靶点进行分子对接, 计算活性成分与核心靶点间的结合能, 结果见表2。结合能值越小表示结合能越高, 活性成分越容易与蛋白结合, 结合能-5.0 kcal/mol表明两者之间结合活性较好; 小于-7.0 kcal/mol表明两者之间有很强结合活性^[15]。然后再分别选取结合能最低的成分, 并用PyMol软件对其对接结果进行可视化展示, 见图6。

对接结果显示, 槲皮素、豆甾醇、小檗碱、 β -谷甾醇、巴马汀与关键靶点IL6、CCL2、TNF、IL-1 β 、MMP9的结合能均小于-5.0 kcal·mol⁻¹, 说明活性成分与靶点之间具有较好结合活性, 槲皮素与MMP9, β -谷甾醇与TNF的结合能小于-9.0 kcal·mol⁻¹, 说明两者之间具有强烈的结合活性。分子对接可视化分析研究发现, 槲皮素通过氨基酸残基Q227、A242、R249与MMP9形成3条氢键, β -谷甾醇通过氨基酸残基TYR-119与TNF形成1条氢键, β -谷甾醇通过氨基酸残基GLY-44、PHE-96、PHE-

表 1 HMR主要活性成分信息

编号	TCMSP编号	成分	OB/%	DL/%	来源
1	MOL009264	Tetrahydrofuroguaiacin B	62.86	0.32	肉豆蔻
2	MOL009254	Galbacin	61.00	0.53	肉豆蔻
3	MOL009255	(-)-licarin B	53.11	0.40	肉豆蔻
4	MOL009265	Threo-austrobailignan-5	49.49	0.32	肉豆蔻
5	MOL009243	Isoguaiacin	48.78	0.31	肉豆蔻
6	MOL009259	Kudos	45.06	0.38	肉豆蔻
7	MOL009263	Saucernetindiol	41.85	0.32	肉豆蔻
8	MOL000358	Beta-sitosterol	36.91	0.75	肉豆蔻
9	MOL007920	Meso-dihydroguaiaretic acid	31.32	0.26	肉豆蔻
10	MOL010828	Cynaropicrin	67.50	0.38	木香
11	MOL000211	Mairin	55.38	0.78	木香
12	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	木香
13	MOL010839	Lappadilactone	38.56	0.73	木香
14	MOL000359	Sitosterol	36.91	0.75	木香
15	MOL010813	Benzo[a]carbazole	35.22	0.22	木香
16	MOL002907	Corchoroside A _{qt}	104.95	0.78	黄连
17	MOL008647	Moupinamide	86.71	0.26	黄连
18	MOL000785	Palmatine	64.60	0.65	黄连
19	MOL000622	Magnograndiolide	63.71	0.19	黄连
20	MOL002903	(R)-Canadine	55.37	0.77	黄连
21	MOL000098	Quercetin	46.43	0.28	黄连
22	MOL002668	Worenine	45.83	0.87	黄连
23	MOL013352	Obacunone	43.29	0.77	黄连
24	MOL002897	Epiberberine	43.09	0.78	黄连
25	MOL001454	Berberine	36.86	0.78	黄连
26	MOL002904	Berlambine	36.68	0.82	黄连
27	MOL002894	Berberrubine	35.74	0.73	黄连
28	MOL000762	Palmidin A	35.36	0.65	黄连
29	MOL001458	Coptisine	30.67	0.86	黄连

HMR: 黄连-木香-肉豆蔻; OB: 生物利用度; DL: 类药性指数.

表 2 分子对接结果

靶蛋白	PDB ID	最低结合能/($\text{kal}\cdot\text{mol}^{-1}$)				
		槲皮素	豆甾醇	小檗碱	β -谷甾醇	巴马汀
IL6	1ALU	-6.3	-7.4	-6.8	-6.7	-6.3
CCL2	4DN4	-6.9	-7.1	-7.7	-7.0	-6.8
TNF	6OP0	-8.2	-6.9	-8.4	-9.9	-8.1
IL-1 β	5R8E	-7.4	-6.1	-6.6	-7.3	-7.0
MMP9	6ESM	-9.8	-7.4	-7.8	-8.3	-7.6

PDB: 蛋白质数据库; IL-1 β : 白介素1 β ; IL-6: 白介素6; CCL2: 趋化因子配体2; TNF: 肿瘤坏死因子; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

98、TRP-47与MMP9形成4条氢键, 并且上述配体化合物均能良好地包埋在受体靶蛋白的活性口袋中.

3 讨论

中药复方具有多成分、多靶点、多通路的作用特点, 传

统的药理学方法不能系统阐述其治疗UC的作用机制. 随着生物信息学的迅速发展, 网络药理学因能多系统阐述药理作用机制, 与中医整体观相契合而被广泛应用于中医药治疗疾病作用机制研究^[16,17]. 为了更好地挖掘和利用我国丰富的中医药资源, 本文立足于网络药理学方

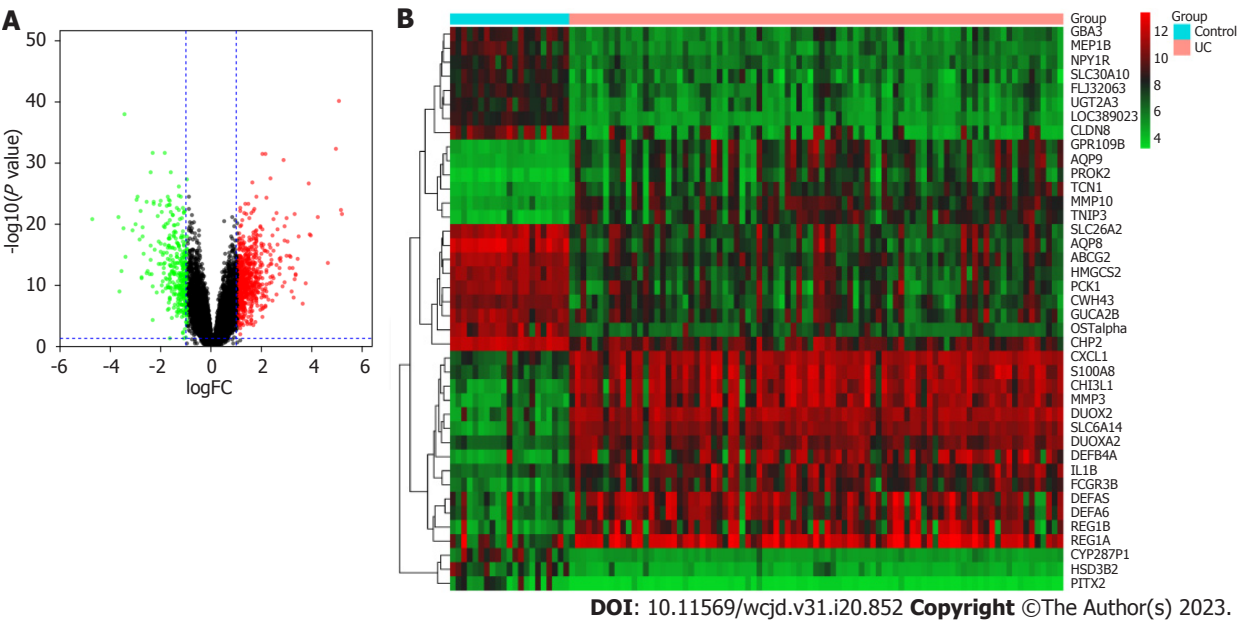


图 1 UC差异基因分析. A: 火山图; B: 热图. 红色: 上调基因; 绿色: 下调基因; 黑色: 无差异基因; UC: 溃疡性结肠炎; FC: 差值倍数.

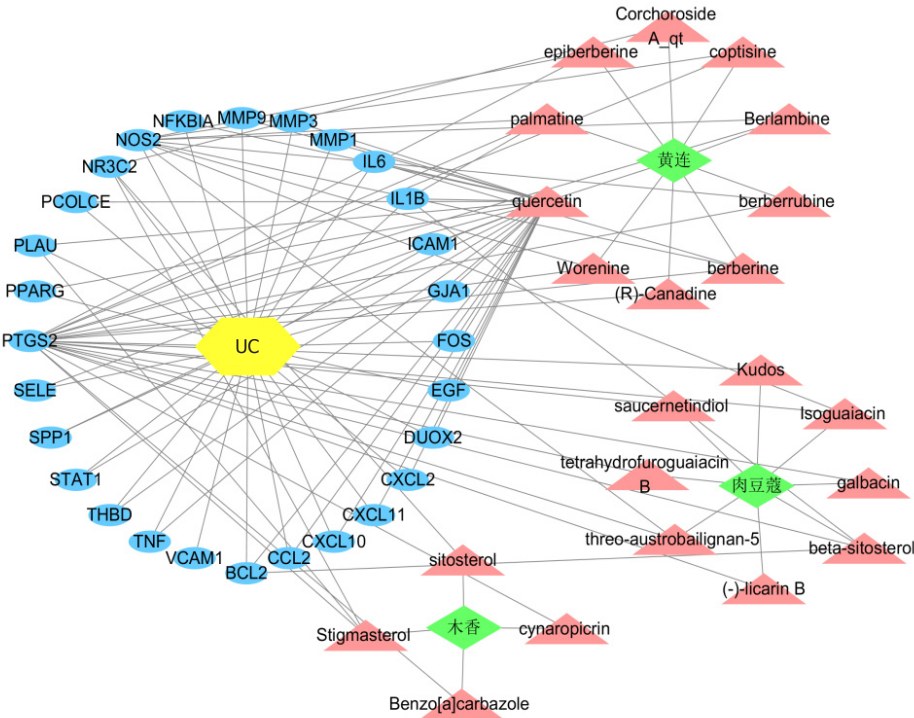
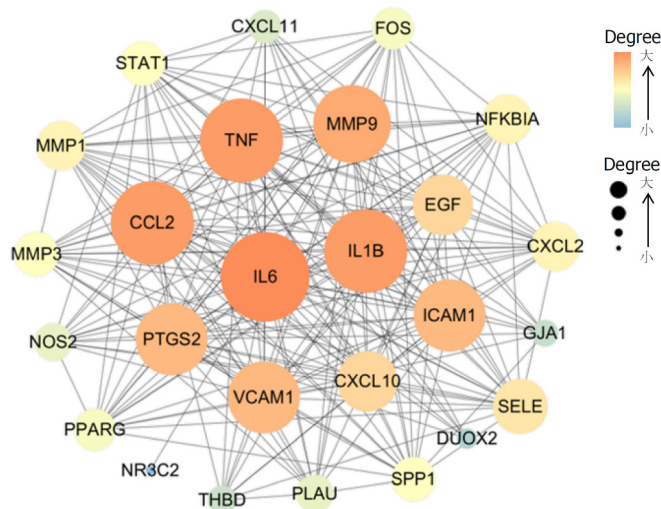


图 2 HMR治疗UC的“中药-活性成分-疾病-靶点”网络图. HMR: 黄连-木香-肉豆蔻; UC: 溃疡性结肠炎; MMP9: 基质金属蛋白酶9; MMP3: 基质金属蛋白酶3; MMP1: 基质金属蛋白酶1; GJA1: 缝隙连接蛋白 α ; IL-6: 白介素6; IL-1 β : 白介素1 β ; ICAM-1: 细胞间黏附分子-1; Fos: 原癌基因蛋白; EGF: 表皮生长因子; DUOX2: 双氧化酶; CXCL2: CXC趋化因子配体2; CXCL11: CXC趋化因子配体11; CXCL10: CXC趋化因子配体10; CCL2: CC趋化因子配体2; BCL2: 结合蛋白B细胞淋巴瘤/白血病-2; VCAM1: 血管细胞粘附分子1; TNF: 肿瘤坏死因子; THBD: 血栓调节素; STAT1: 信号传导转录激活因子1; SPP1: 分泌磷蛋白1; SELE: E选择素; PTGS2: 环加氧酶2; PPARG: 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; PLAUI: 尿激酶型纤维蛋白溶酶原激活因子; PCOLCE: 前胶原C-蛋白酶增强蛋白; NR3C2: 核受体亚家族C组成员2; NOS2: 诱导型一氧化氮合酶; NFKBIA: 核因子 κ B抑制因子 α .

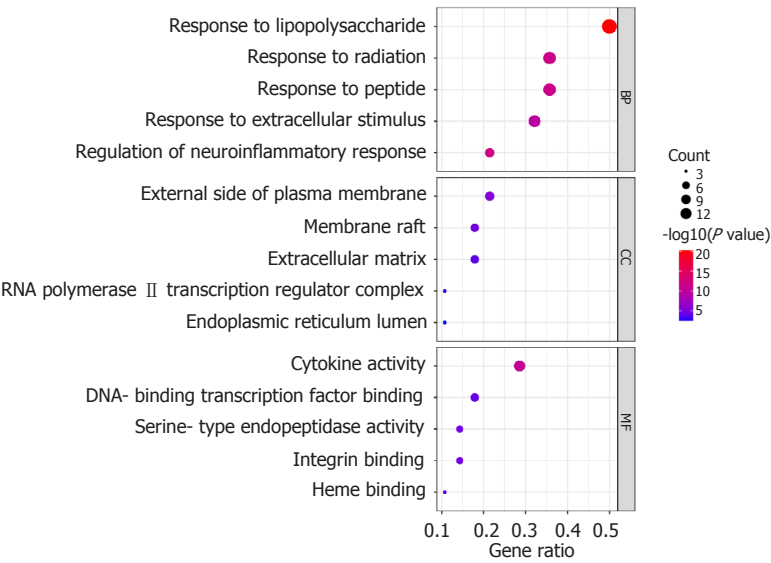
法和分子对接技术系统地探讨HMR治疗UC的物质基础和作用机制.

本研究发现HMR中含有的槲皮素、豆甾醇、小檗碱、 β -谷甾醇和巴马汀等为治疗UC的主要活性成分.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.852 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 HMR治疗UC的PPI网络. HMR: 黄连-木香-肉豆蔻; UC: 溃疡性结肠炎; PPI: 蛋白互作; Degree: 度值; MMP9: 基质金属蛋白酶9; MMP3: 基质金属蛋白酶3; MMP1: 基质金属蛋白酶1; GJA1: 缝隙连接蛋白 α ; IL-6: 白介素6; IL-1 β : 白介素1 β ; ICAM-1: 细胞间黏附分子-1; Fos: 原癌基因蛋白; EGF: 表皮生长因子; DUOX2: 双氧化酶; CXCL2: CXC趋化因子配体2; CXCL11: CXC趋化因子配体11; CXCL10: CXC趋化因子配体10; CCL2: CC趋化因子配体2; VCAM1: 血管细胞粘附分子1; TNF: 肿瘤坏死因子; THBD: 血栓调节素; STAT1: 信号传导转录激活因子1; SPP1: 分泌磷蛋白1; SELE: E选择素; PTGS2: 环加氧酶2; PPARG: 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; PLAUI: 尿激酶型纤维蛋白溶酶原激活因子; NR3C2: 核受体亚家族C组成员2; NOS2: 诱导型一氧化氮合酶; NFKBIA: 核因子 κ B抑制剂 α .



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.852 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 HMR治疗UC的GO分析. HMR: 黄连-木香-肉豆蔻; UC: 溃疡性结肠炎; GO: 基因本体; BP: 生物过程; MF: 分子功能; CC: 细胞组分.

研究表明^[18], 槲皮素通过诱导紧密连接蛋白修复UC模型小鼠的肠上皮细胞, 并显著降低肠道炎症损伤; 豆甾醇在结肠炎中通过激活丁酸-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 轴修复调节性T细胞与辅助性T细胞17平衡, 可抑制模型小鼠血液中炎症细胞增殖, 有效控制结肠组织损伤^[19]; β -谷甾醇以浓度依赖的方式降低UC模型小鼠结肠组织中TNF- α 、IL-6和IL-1 β 水平, 并且 β -谷甾醇可显著增加肠道上皮细胞抗菌肽的表达, 降低致病菌(含伤寒沙门氏菌等)的存活率^[20], 小檗碱以微生物依赖的方式恢

复葡聚糖硫酸钠诱导的UC小鼠炎症, 并且小檗碱通过维持肠黏膜屏障的结构和功能、调节肠黏膜免疫稳态来发挥对结肠的保护作用^[21-23]; 巴马汀通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症小体的活化, 降低UC小鼠结肠中髓过氧化物酶、IL-1 β 、TNF- α 的水平^[24]. 以上结果表明从HMR中的筛选得到的多种活性成分在治疗UC方面发挥着重要的作用.

通过PPI网络拓扑分析发现, HMR治疗UC核心靶点有IL-1 β 、IL-6、CCL2、TNF、MMP9等. 炎症反应

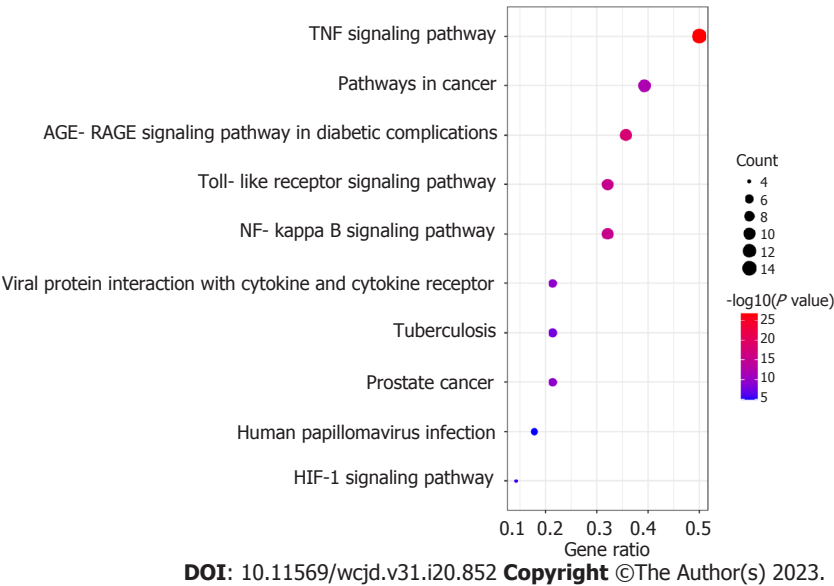


图 5 HMR治疗UC的KEGG分析. HMR: 黄连-木香-肉豆蔻; UC: 溃疡性结肠炎; KEGG: 京都基因与基因组百科全书; TNF: 肿瘤坏死因子; HIF-1: 缺氧诱导因子1.

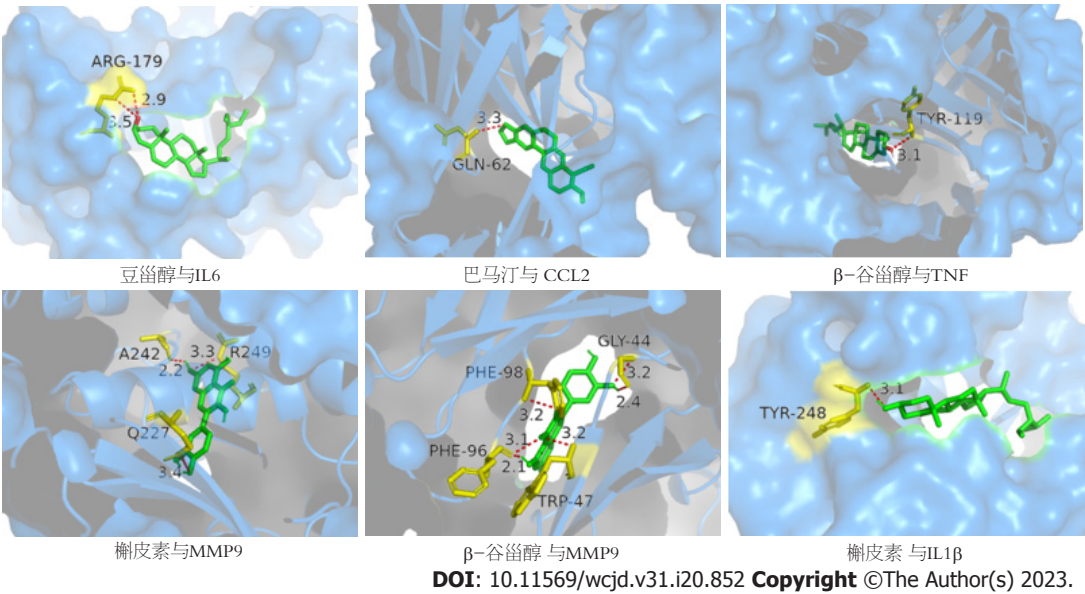


图 6 活性成分与关键靶点的分子对接模式. 绿色: 配体; 黄色: 与配体对接的氨基酸残基; 红色虚线: 氢键; IL-1 β : 白介素1 β ; IL-6: 白介素6; CCL2: 趋化因子配体2; TNF: 肿瘤坏死因子; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

是UC病理生理基础, 炎症因子在UC肠道炎症持续过程中发挥着重要作用. 研究发现, UC发病期间IL-1 β 分泌增加直接介导了UC初期炎症的发生, 且IL-1 β 分泌过多可激活树突样细胞、促进白细胞介素-2受体过表达, 加重结肠黏膜局部的炎症反应; IL-6分泌增加影响肠上皮细胞电解质分泌紊乱, 介导其他炎症细胞发生炎症反应^[26,27]. TNF- α 参与细胞免疫炎症反应, 在UC患者受损肠黏膜中呈高水平表达, 诱导结肠上皮细胞大量凋亡, 从而增加肠道上皮细胞通透性^[28-30]. CCL2是一种重要的趋化因子^[31], 肠道炎症时, 内皮细胞、单核细胞等细胞

在TNF- α 、IL-1等炎症因子刺激下会大量释放CCL2, 而该趋化因子可高度特异地激活并趋化淋巴细胞和单核-巨噬细胞等免疫细胞向正常肠黏膜组织聚集, 并促进这些免疫细胞潜入发炎的肠黏膜组织, 进而使肠黏膜发生更严重的免疫炎症性损害^[32]. 此外, 一项临床发现^[33] MMP9在活动性UC患者结肠黏膜中持续高表达, 而活化的MMP9可分解多种蛋白底物, 甚至导致抗TNF药物无效. 近年来有学者提出, 高效且高选择性的MMP抑制剂的研发或将成为UC生物制剂研发的新方向^[34]. 上述结果提示PPI网络筛选出的核心靶点在UC的调节炎症反应和

免疫应答上有着重要作用, 表明HMR治疗UC主要通过上述多靶点发挥作用。

KEGG富集分析显示, HMR治疗UC主要涉及的通路为炎症反应及肠黏膜免疫相关通路, 如TNF信号通路、NF- κ B信号通路、Toll样受体信号通路等。本研究发现, 在HMR治疗UC中TNF信号通路的基因数富集最多且表达显著。TNF信号通路可通过影响肠黏膜T细胞的活化、增殖, 促进Th1细胞的极化及效应功能, 上调 γ 干扰素的表达, 从而促进肠黏膜的炎症反应^[35]。同时, 还可作用于辅助性T细胞17使其分泌白介素17(interleukin-17, IL-17)增加, 导致肠黏膜免疫失调引发肠道炎症反应。此外, TNF信号通路还能激活下游NF- κ B通路, 促进IL-1 β 、IL-6、IL-17等炎症因子释放^[36], 而这些炎症因子又可以反作用于NF- κ B信号通路, 调控多种炎症因子相关基因, 进一步加重肠道炎症反应。GO富集分析显示, HMR治疗UC与脂多糖刺激变化等生物过程有关, 且多发生在细胞的质膜外侧面、膜筏、细胞外基质区域, 通过影响细胞因子活性、整合素结合、丝氨酸型内肽酶活性等分子功能发挥作用。本研究通过GO、KEGG富集分析证明HMR治疗UC是多个分子、多条信号通路对多种细胞生物学行为进行调节的结果。

4 结论

综上所述, HMR可能是通过槲皮素、豆甾醇及小檗碱等多成分, 作用于IL-1 β 、IL-6、CCL2等多靶点, 调节TNF信号通路、NF- κ B信号通路、TLR信号通路等多种信号通路, 从抗炎和调节肠道免疫等方面发挥对UC的治疗作用。本次分析结果表明HMR治疗UC的多成分、多靶点、多通路的作用机制, 为今后临床应用和基础研究提供了一定的思路和参考。

文章亮点

实验背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性炎症性肠病, 常反复发作, 缠绵难愈, 多数需要终身用药维持。长期使用抗UC药物可引发药物不良反应。随着中医治疗的发展, 越来越多的中药方剂在治疗UC上展现出了较好的疗效。“黄连-木香-肉豆蔻”(Huanglian-Muxiang-Roudoukou, HMR)是众多名老中医治疗UC的常用组方, 研究其抗UC机制有助于药物开发和推广。

实验动机

探索HMR治疗UC的作用机制, 以期为该组方的进一步

研究与临床应用提供参考。

实验目标

通过基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)中的基因芯片分析结合网络药理学及分子对接方法探究HMR治疗UC的潜在分子机制。

实验方法

采用GEO数据库获取UC芯片数据, 运用R语言综合分析筛选出疾病差异表达基因, 获得UC的疾病靶标数据库; 利用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)分别检索HMR的活性成分及其作用靶点; 取疾病差异表达基因与药物作用靶点间的交集基因, 通过Cytoscape软件构建“中药-活性成分-疾病-靶点”网络和蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络并进行拓扑分析, 以此筛选出主要活性成分及核心靶点; 同时利用Metascape数据库进行基因本体(gene ontology, GO)功能分析及京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路; 最后使用AutoDock vina软件对主要活性成分和核心靶点进行分子对接。

实验结果

共筛选得到UC差异表达基因967个, HMR活性成分29种, 对应的靶点163个。“中药-活性成分-疾病-靶点”网络中有活性成分24个, 主要活性成分涉及槲皮素、豆甾醇、小檗碱、 β -谷甾醇、巴马汀等; 蛋白互作网络中有蛋白26个, 核心靶点涉及白介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、CC趋化因子配体2[chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2]、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)等; GO富集分析主要涉及脂多糖刺激变化等生物过程, 质膜外侧面等细胞成分, 细胞因子活性等分子功能; KEGG通路分析主要涉及TNF信号通路、核转录因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路、Toll样受体(toll-like receptor, TLR)信号通路等; 运用分子对接模拟证实排名前5的主要活性成分与核心靶点之间均具有较强的结合活性。

实验结论

通过生物信息学方法筛选及预测, HMR可能是通过槲皮素、豆甾醇及小檗碱等多成分, 作用于IL-1 β 、IL-6、CCL2等多靶点, 调节TNF信号通路、NF- κ B信号通路、

TLRs信号通路等多种信号通路, 进而影响UC涉及的炎症、肠道免疫等多种方式, 来发挥改善UC的作用。

展望前景

基于以上分析, HMR治疗UC是通过多靶点、多通路的, 也提示中药的研究是较为复杂的, 需要从多维度、多靶点进行的研究。基于生物信息学方法, 本研究初步揭示了HMR治疗UC相关靶点之间的复杂关系, 也挖掘了其潜在治疗靶点及可能参与机制。但对于HMR整体治疗UC的机制仍是初步的, 考虑到具体到临床中的个人更为复杂, 如药物的剂量、煎煮方法、剂型等不同, 会起到不一样的临床疗效。因此, 基于以上不足, 仍需进一步开展相关的药理学实验, 进一步验证和阐明HMR治疗UC的作用机制。

5 参考文献

- 1 中国中西医结合学会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗专家共识. 中国中西医结合杂志. 2023; 43: 5-11 [DOI: 10.7661/j.cjm.20221027.215]
- 2 王晓春, 肖景东. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎研究概况. 中国民族民间医药 2020; 29: 40-42 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-8517.2020.2.zgmzmjyzz202002012]
- 3 Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1465-1496.e17 [PMID: 31945351 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.007]
- 4 周从顺, 韩宇, 张彩凤, 常廷民, 曹芳芳. 粪菌移植治疗溃疡性结肠炎的临床应用前景探讨. 中国微生态学杂志 2022; 34: 739-744 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202206022]
- 5 彭昊, 董筠. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎研究进展. 河南中医 2021; 41: 448-453 [DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2021.03.0103]
- 6 黄友, 杨莎莎, 林夏, 赵生嘉, 魏馨怡, 傅超美, 张臻. 基于网络药理学-分子对接研究附子理中丸治疗溃疡性结肠炎的作用机制. 药理学学报 2020; 55: 1812-1822 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0936]
- 7 张强, 徐慧慧, 张润顺, 张小平, 张若宣, 吕文良. 基于方剂计量学与数据挖掘方法探讨姚乃礼教授治疗溃疡性结肠炎临床经验与用药规律分析. 辽宁中医药大学学报 2020; 22: 106-110 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2020.05.026]
- 8 孟梦, 周强, 朱春洋, 张声生. 张声生教授辨治溃疡性结肠炎中医临床经验. 世界中医 2022; 17: 838-842 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2022.06.015]
- 9 钟彩玲, 缪旺冬, 赵喜颖, 罗云坚, 张北平. 基于数据挖掘方法罗云坚教授治疗溃疡性结肠炎用药规律研究. 中医药学报 2018; 46: 20-24 [DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.180172]
- 10 黄昊, 刘绍能, 姚乃礼. 姚乃礼辨治溃疡性结肠炎之经验. 江苏中医药 2023; 55: 26-28 [DOI: 10.19844/j.cnki.1672-397X.2023.04.007]
- 11 李昊天, 谢晶日, 孙志文. 谢晶日教授辨治溃疡性结肠炎经验. 浙江中医药大学学报 2023; 47: 624-628 [DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2023.06.008]
- 12 Huang S, Zhang Z, Li W, Kong F, Yi P, Huang J, Mao D, Peng W, Zhang S. Network Pharmacology-Based Prediction and Verification of the Active Ingredients and Potential Targets of Zuojinwan for Treating Colorectal Cancer. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 2725-2740 [PMID: 32764874 DOI: 10.2147/DDDT.S250991]
- 13 毛琳慎, 任维, 梁盼, 马悦, 刘佳利, 罗钢, 李亚琴, 杨思进. 基于GEO数据库多芯片联合分析与网络药理学探索黄芪治疗心肌缺血再灌注损伤的机制研究. 时珍国医国药 2021; 32: 2140-2144 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.09.25]

- 14 邹孟龙, 黄晓燕, 陈雅璐, 宁芯. GEO芯片分析联合网络药理学探讨雷公藤治疗溃疡性结肠炎的分子机制. 中国药理学通报 2021; 37: 1743-1749 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.12.019]
- 15 赖思佳, 王达洋, 李天力, 蒲凤兰, 王显. 基于分子对接和网络药理学的五指毛桃-贯叶金丝桃治疗微血管性心绞痛的机制研究. 中国中药杂志 2021; 46: 6474-6483 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20210902.401]
- 16 王子怡, 王鑫, 张岱岩, 胡元佳, 李梢. 中医药网络药理学:《指南》引领下的新时代发展. 中国中药杂志 2022; 47: 7-17 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20210914.702]
- 17 黄业保, 肖倩, 李红梅, 刘春强. 网络药理学在经典方剂治疗溃疡性结肠炎中的应用研究进展. 世界中医药 2023; 18: 560-565 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2023.04.021]
- 18 Riemschneider S, Hoffmann M, Slanina U, Weber K, Hauschildt S, Lehmann J. Indol-3-Carbinol and Quercetin Ameliorate Chronic DSS-Induced Colitis in C57BL/6 Mice by AhR-Mediated Anti-Inflammatory Mechanisms. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 [PMID: 33668818 DOI: 10.3390/ijerph18052262]
- 19 Wen S, He L, Zhong Z, Zhao R, Weng S, Mi H, Liu F. Stigmasterol Restores the Balance of Treg/Th17 Cells by Activating the Butyrate-PPAR γ Axis in Colitis. *Front Immunol* 2021; 12: 741934 [PMID: 34691046 DOI: 10.3389/fimmu.2021.741934]
- 20 Ding K, Tan YY, Ding Y, Fang Y, Yang X, Fang J, Xu DC, Zhang H, Lu W, Li M, Huang SC, Cai ML, Song Y, Ding YJ, Zhang SM. β -Sitosterol improves experimental colitis in mice with a target against pathogenic bacteria. *J Cell Biochem* 2019; 120: 5687-5694 [PMID: 30548286 DOI: 10.1002/jcb.27853]
- 21 李恒, 左建平, 唐炜. 小檗碱通过调控溃疡性结肠炎肠道神经免疫炎症保护黏膜屏障损伤. 中国药理学与毒理学杂志 2019; 33: 673
- 22 Dong Y, Fan H, Zhang Z, Jiang F, Li M, Zhou H, Guo W, Zhang Z, Kang Z, Gui Y, Shou Z, Li J, Zhu R, Fu Y, Sarapoltsev A, Wang H, Luo S, Zhang G, Hu D. Berberine ameliorates DSS-induced intestinal mucosal barrier dysfunction through microbiota-dependence and Wnt/ β -catenin pathway. *Int J Biol Sci* 2022; 18: 1381-1397 [PMID: 35280677 DOI: 10.7150/ijbs.65476]
- 23 Fujii A, Okuyama T, Wakame K, Okumura T, Ikeya Y, Nishizawa M. Identification of anti-inflammatory constituents in *Phellodendri Cortex* and *Coptidis Rhizoma* by monitoring the suppression of nitric oxide production. *J Nat Med* 2017; 71: 745-756 [PMID: 28681120 DOI: 10.1007/s11418-017-1107-4]
- 24 Mai CT, Wu MM, Wang CL, Su ZR, Cheng YY, Zhang XJ. Palmitate attenuated dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis via promoting mitophagy-mediated NLRP3 inflammasome inactivation. *Mol Immunol* 2019; 105: 76-85 [PMID: 30496979 DOI: 10.1016/j.molimm.2018.10.015]
- 25 Shimoda M, Horiuchi K, Sasaki A, Tsukamoto T, Okabayashi K, Hasegawa H, Kitagawa Y, Okada Y. Epithelial Cell-Derived a Disintegrin and Metalloproteinase-17 Confers Resistance to Colonic Inflammation Through EGFR Activation. *EBioMedicine* 2016; 5: 114-124 [PMID: 27077118 DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.02.007]
- 26 张智, 钟子劭, 余卫峰, 陈远方, 黄稳平. 基于网络药理学探讨葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制. 中国中西医结合消化杂志 2020; 28: 403-407 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2020.06.01]
- 27 Dinallo V, Marafini I, Di Fusco D, Laudisi F, Franzè E, Di Grazia A, Figliuzzi MM, Caprioli F, Stolfi C, Monteleone I, Monteleone G. Neutrophil Extracellular Traps Sustain Inflammatory Signals in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 772-784 [PMID: 30715224 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy215]
- 28 Priem D, Devos M, Druwé S, Martens A, Slowicka K, Ting AT, Pasparakis M, Declercq W, Vandenabeele P, van Loo G, Bertrand MJM. A20 protects cells from TNF-induced apoptosis through linear ubiquitin-dependent and -independent mechanisms. *Cell Death Dis* 2019; 10: 692 [PMID: 31534131 DOI: 10.1038/s41419-019-1937-y]

- 29 缪志伟, 徐艳, 宁丽琴, 严晶, 顾鸣佳, 叶柏. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎分子机制的网络药理学分析及初步验证. 中国中药杂志 2020; 45: 1808-1815 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20191112.406]
- 30 李旭辉, 肖炜明. T细胞和B细胞及其细胞因子在炎症性肠病中的作用研究进展. 医学综述 2020; 26: 209-213 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.02.001]
- 31 张兴华, 邢洁, 孙灿, 张希, 王拥军. 溃疡性结肠炎中B细胞对巨噬细胞趋化作用的初步研究. 首都医科大学学报 2022; 43: 42-46 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2022.01.009]
- 32 Lopetuso LR, Gasbarrini A. Fighting the Hype for Predictors of Efficacy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 764-765 [PMID: 31689346 DOI: 10.1093/ibd/izz274]
- 33 Bai X, Bai G, Tang L, Liu L, Li Y, Jiang W. Changes in MMP-2, MMP-9, inflammation, blood coagulation and intestinal mucosal permeability in patients with active ulcerative colitis. *Exp Ther Med* 2020; 20: 269-274 [PMID: 32536995 DOI: 10.3892/etm.2020.8710]
- 34 唐舒婷, 廖桂彬, 龚嘉倩, 吴苑, 黄梦芬, 陈明榆, 赵利娜, 陈斌. 基于网络药理学联合分子对接探析香连丸治疗溃疡性结肠炎的分子机制. 中药新药与临床药理 2021; 32: 365-373 [DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.03.010]
- 35 尹凤荣, 战蓉蓉, 王冬, 宋佳, 李辉, 张红, 张晓岚. TL1A通过调控IL-17和IFN- γ 促进慢性实验性结肠炎相关肠纤维化的发生. 中国病理生理杂志 2020; 36: 1096-1103 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2020.06.019]
- 36 Jarosz-Griffiths HH, Holbrook J, Lara-Reyna S, McDermott MF. TNF receptor signalling in autoinflammatory diseases. *Int Immunol* 2019; 31: 639-648 [PMID: 30838383 DOI: 10.1093/intimm/dxz024]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行。

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度。《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分。1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发症。5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性。可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考。

全书71万余字, 精装、图文并茂。每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购。购书联系电话022-23332390(发行部何老师)。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

